



Melanoma metastatico: l'immunoterapia come terapia di salvataggio

Michela Maur

SC Oncologia, AOU Policlinico Modena

Introduzione

Gli inibitori del *checkpoint* immunitario sono diventati lo standard di cura per il trattamento dei pazienti con melanoma avanzato. Dall'approvazione del primo inibitore del *checkpoint* immunitario (anti-CTLA-4) ipilimumab, nel 2011, e successivamente degli anticorpi monoclonali anti-PD-1 (pembrolizumab e nivolumab), una percentuale crescente di pazienti con melanoma avanzato ha riportato delle sopravvivenze globali a lungo termine. Evidenze recenti indicano che, a seconda del trattamento considerato, più del 50% dei pazienti con melanoma può ottenere un beneficio durevole in sopravvivenza. L'analisi delle curve di sopravvivenza degli studi di immunoterapia vede un *plateau* dopo i 3 anni, ad indicare la possibilità in questi pazienti di ottenere una remissione duratura della malattia⁽¹⁾. I *follow-up* degli studi randomizzati e i dati di *real-world* hanno oggi confermato il vantaggio dell'immunoterapia anche nei pazienti pesantemente pre-trattati.

In questo contesto, il caso clinico esposto ha lo scopo di condividere un'esperienza di pratica clinica in cui si è verificata l'utilità a lungo termine dell'immunoterapia di salvataggio in una paziente pesantemente pre-trattata, con alto carico di malattia, con metastasi cerebrali e con uno scaduto *performance status*.

Caso clinico

Donna di 41 anni, sottoposta nel luglio 2010 all'asportazione di un'adenopatia ascellare sinistra con riscontro di metastasi da melanoma (immunofenotipo: proteina S100 +, Melan A+, HMB-45 focalmente +, citocheratina ad ampio spettro MNF-116, CD34 e CD31 negative, C-KIT negativo e BRAF non mutato).





Alla stadiazione iniziale con PET/TC si evidenziavano una formazione ovoidale captante tra piccolo trocantere e muscolo otturatore esterno e una captazione ovarica destra. La verifica con risonanza magnetica (RMN) della lesione ovarica dx evidenziava una formazione cistica, non sospetta alla valutazione ecografica transvaginale, né alla successiva visita ginecologica. Si eseguiva la biopsia della lesione ovoidale al livello dell'anca, con riscontro di tumore a grandi cellule delle guaine tendinee, CD68 positivo ed S100 negativo, che valutata in ambito specialistico appariva compatibile con sinovite per cui veniva avviato *follow-up* clinico-strumentale.

A settembre 2010 veniva eseguita una radicalizzazione chirurgica al livello del cavo ascellare sinistro (con riscontro di 5 linfonodi metastatici su 28). Venivano asportate anche 4 lesioni pigmentate cutanee, clinicamente sospette, al livello della parete addominale, in sede sottoscapolare, del braccio sinistro senza riscontro di melanoma.

Stante il coinvolgimento linfonodale asportato, e in assenza di altre lesioni secondarie del tumore primitivo (stadio NED), la paziente iniziava un programma di terapia adiuvante con alte dosi di interferone dal 22 novembre 2010 al 2 dicembre 2010, proseguendo poi con le bassi dosi di mantenimento sottocute fino a gennaio 2011.

A gennaio 2011, la paziente riferiva la comparsa di una formazione rossastra a livello del letto ungueale del secondo dito della mano sinistra, la cui verifica istologica confermava la diagnosi di melanoma (proliferazione di elementi epitelioidi HMB45 positivi). In tale sede la paziente aveva asportato, alcuni anni prima, una lesione in accrescimento, di cui però non era stata fatta la revisione istologica, ponendo il dubbio della possibilità primitività della neoplasia melanocitaria.

A febbraio 2011 veniva quindi radicalizzato l'intervento con amputazione della seconda falange. L'esame istologico definitivo confermava la diagnosi di melanoma a cellule epitelioidi e fusate (infiltrante il IV livello di Clark, Breslow 1,4 mm, crescita verticale, mitosi x 10HPF pari a 3, assenza di ulcerazione, regressione, invasione vascolare e perineurale, microsatellitosi).

A marzo 2011 a seguito della comparsa di linfocele ascellare sinistro, con agoaspirato positivo per cellule di melanoma, la paziente veniva sottoposta ad una nuova revisione chirurgica del cavo ascellare. In tale occasione, la rivalutazione strumentale di malattia evidenziava la presenza di lesioni polmonari, linfonodali mediastiniche e al livello del cavo ascellare controlaterale.





La paziente, quindi, iniziava un trattamento chemioterapico di I linea con dacarbazina, per un totale di 12 cicli con sostanziale stabilità di malattia fino a luglio 2012.

Per progressione linfonodale di malattia, la paziente veniva quindi arruolata in un protocollo sperimentale con paclitaxel e un anticorpo immuno-coniugato con IL-2 ad alte dosi, ma alla seconda rivalutazione si evidenziava già una nuova progressione al livello linfonodale ascellare sinistro, con una neoformazione di 7 x 5 cm, indissociabile dal pilastro ascellare anteriore, mentre risultavano stabili le lesioni polmonari.

Veniva quindi sottoposta a radioterapia con erogazione di 20 GY in 5 frazioni sull'ascella sinistra, completata a novembre 2012. A seguire iniziava la terza linea di trattamento con temozolamide e a dicembre del 2012 veniva nuovamente sottoposta a revisione chirurgica dell'ascella sinistra, vista la riduzione dell'infiltrazione locale dopo radioterapia. Dopo 7 cicli di temozolamide ed una iniziale stabilità della malattia, la TC evidenziava la comparsa di una sospetta lesione nodulariforme al polo inferiore del rene destro ed una dubbia lesione metastatica epatica in sede sottoglissoniana.

La paziente riceveva, pertanto, un trattamento con ipilimumab da luglio 2013 ad ottobre 2013, senza tossicità acuta significativa, sviluppando un ipotiroidismo secondario tutt'ora in trattamento ormonale sostitutivo con levotiroxina.

Successivo *follow-up*, con stabilità di malattia, fino ad agosto 2014 quando alla TC veniva evidenziata una nuova lesione singola al livello cerebrale (Fig. 1), confermata anche alla RMN. In attesa di essere sottoposta a RT stereotassica, la paziente iniziava a presentare sintomi neurologici ingravescenti, con deficit stenico all'arto inferiore destro. Ad una nuova rivalutazione strumentale, eseguita in urgenza, si notavano segni di sanguinamento acuto della metastasi cerebrale. Ricoverata presso il Reparto di Neurochirurgia, veniva sottoposta ad asportazione della lesione fronto-parietale destra, con progressivo recupero neurologico dopo un programma di riabilitazione funzionale.

A settembre 2014, oltre alla già nota pro-



Fig. 1 – TC encefalo: progressione cerebrale.

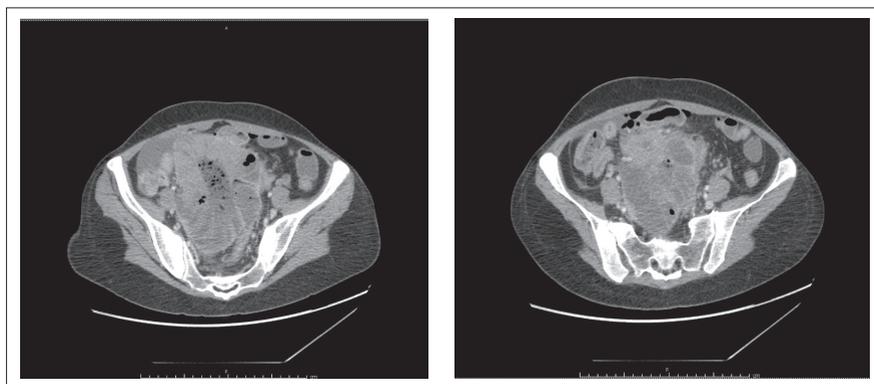




gressione cerebrale, trattata chirurgicamente, la rivalutazione evidenziava un'importante progressione linfonodale, polmonare e viscerale di malattia, con aumento anche della lesione renale e un quadro di carcinosi peritoneale con importante diffusione pelvica di malattia. La paziente in attesa di essere valutata, per poter iniziare una nuova linea di trattamento con pembrolizumab, veniva ricoverata in urgenza per un quadro di perforazione intestinale, peritonite, e *shock* settico. Dopo una complessa discussione multidisciplinare, si decideva di intervenire chirurgicamente per confezionare una colostomia secondo Hartmann, eseguire un intervento di resezione ileale ed operare un parziale debulking addominale della malattia, per poter iniziare il trattamento di salvataggio con pembrolizumab.

La TC post-operatoria, considerata come valutazione preliminare all'inizio della terapia di salvataggio, evidenziava: massa neoplastica nello scavo retto-uterino, indissociabile dalla regione cervicale e dalla parete posteriore dell'utero con diametro di circa 7,5 cm, infiltrazione neoplastica della cervice e della vagina, estensione di malattia al livello pre-sacrale dal perineo verso la prima vertebra sacrale (13 cm) (Figg. 2,3), progressione della lesione renale dx (6,8 x 6 cm) (Fig.4), aumento delle metastasi retroperitoneali e polmonari e una metastasi ossea dell'articolazione sacroiliaca di destra.

La paziente, quindi, iniziava un nuovo trattamento con pembrolizumab in data 21 novembre 2014, dapprima alla dose di 2 mg/kg ogni 21 giorni, successivamente modificando la schedula con la *flat dose* di 200 mg totali trisettimanale, e più recentemente ancora con la schedula di 400 mg totali ogni 6 settimane.



Figg. 2,3 – TC addome: progressione addomino-pelvica di malattia.





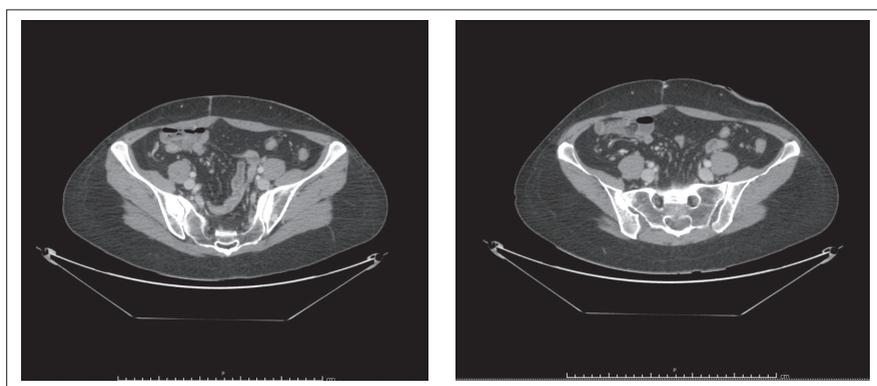
La paziente non ha mai presentato effetti collaterali correlabili alla terapia con anti-PD1, non ha avuto un peggioramento del quadro di ipotiroidismo insorto dopo la terapia con ipilimumab. Ad oggi, la paziente ha ricevuto più di cento dosi di pembrolizumab. Negli ultimi sette anni le diverse rivalutazioni di malattia hanno dimostrato un iniziale risposta parziale sulle lesioni linfonodali e viscerali. Alla TC di maggio 2017 non era più identificabile il tessuto solido descritto nello



Fig. 4 – TC addome: progressione renale di malattia.

scavo pelvico e la lesione renale appariva ulteriormente ridotta, con al suo interno delle calcificazioni periferiche (diametro 6,5 x 6 x 7 cm circa) (Figg. 5,6). In corso di immunoterapia le lesioni ossee hanno presentato un'evoluzione osteo-addensante, compatibile con una *flare response* al trattamento. Ulteriore riduzione della lesione renale fino alla dimensione di 4 cm è stata riscontrata alla TC di ottobre 2019 (Fig. 7).

Negli ultimi due anni la paziente ha continuato a presentare una sostanziale stabilità di malattia, in particolare l'assenza di recidiva al livello cerebrale (Fig.8) e ascellare sinistra. La paziente è ancora oggi in buone condizioni generali, con un ottimo *performance status*



Figg. 5,6 – TC addome: regressione addomino-pelvica di malattia.



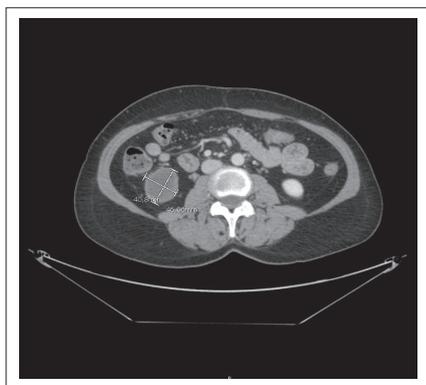


Fig. 7 – TC addome: regressione renale di malattia.

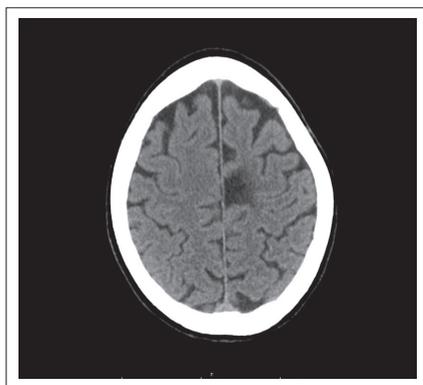


Fig. 8 – TC encefalo: assenza di recidiva dopo la chirurgia.

(PS ECOG 0), non presenta sintomi neurologici clinicamente rilevanti e sta continuando il trattamento.

Discussione

Abbiamo deciso di presentare questo caso clinico per condividere un'esperienza reale di attività dell'immunoterapia anche in pazienti pesantemente pre-trattati, con un carico di malattia importante e con un *performance status* compromesso per complicanze correlate alla malattia neoplastica.

Dalla prima diagnosi, la paziente ha praticamente ricevuto tutti i trattamenti, considerati come *gold standards*, nella gestione del melanoma metastatico dal 2010 ad oggi.

Nel corso dei diversi trattamenti la malattia ha sempre dimostrato, almeno all'inizio, una parziale e temporanea sensibilità, con risposte obiettive e successive progressioni, ad indicare l'acquisizione di resistenze secondarie sia alle terapie immunologiche (interferone, alte dosi IL-2, ipilimumab), sia alle chemioterapie (dacarbazina e temozolamide).

Nel 2014 la paziente ha presentato una progressione significativa, con la comparsa di una metastasi cerebrale operata per complicanze emorragiche, oltre che una franca progressione viscerale addomino-pelvica complicata da una perforazione intestinale ed uno *shock settico*. Le condizioni cliniche della paziente dopo la chirurgia apparivano alquanto compromesse (PS ECOG 3-4) e certo allora non avevamo dati forti sulla possibile efficacia di pembrolizumab in questo *setting*.





Tuttavia data la disponibilità, presso il nostro Centro, di un *Expanded Access Program*, in accordo con la paziente abbiamo iniziato, con un esito sorprendente, l'ennesima linea di salvataggio. A distanza di 7 anni, infatti, e più di 100 somministrazioni di pembrolizumab, la paziente continua ad avere un ottimo controllo della malattia.

Il nostro caso clinico è in linea con altre esperienze descritte in letteratura. González-Cao *et al.*, ad esempio, hanno trattato con pembrolizumab 67 pazienti con melanoma metastatico, di cui il 73% presentava uno stadio M1c, il 55% un alto valore basale di LDH e più della metà dei pazienti presentava un PS >1. Il 50% dei pazienti aveva ricevuto due linee per la malattia avanzata e il 35% tre o più linee di trattamento; il 100% dei pazienti aveva già ricevuto ipilimumab e il 46% uno o più trattamenti chemioterapici. Ad un *follow-up* mediano di 13 mesi, gli Autori hanno confermato 12 risposte obiettive (17,9%), di cui 3 complete (4,5%); le risposte obiettive aumentavano se si considerava il solo sottogruppo dei melanomi cutanei. La sopravvivenza globale a 12 e 18 mesi, nel sottogruppo dei melanomi cutanei, è stata del 50,5% e del 47,1%, rispettivamente⁽²⁾.

Più recentemente, altri dati robusti sulla dimostrazione inequivocabile del beneficio a lungo termine dell'immunoterapia sono stati pubblicati da diversi gruppi internazionali, come *follow-up* degli studi KEYNOTE-001 (sopravvivenza globale a 5 anni del 41%), KEYNOTE-006 (sopravvivenza globale a 5 anni del 41-45% a seconda della scheda utilizzata), o di casistiche *real-world*⁽³⁻⁸⁾. La revisione di questo caso clinico pone degli interrogativi importanti, molti dei quali non hanno ancora trovato risposta: quale sia il contributo delle singole terapie ricevute sulla sopravvivenza globale, se esistano e quali possano essere i fattori predittivi per una risposta duratura, quando potremmo considerare i pazienti "funzionalmente" guariti in caso di interruzione del trattamento, quali siano i migliori esami per valutare la risposta obiettiva e funzionale di malattia e quali siano le migliori strategie future in caso di una nuova progressione.

Conclusioni

Il caso clinico della nostra paziente è una conferma del fatto che oggi abbiamo a disposizione per i nostri pazienti un'opzione terapeutica, spesso ben tollerata ed in grado di offrire un controllo a lungo termine, che va sempre proposta anche in quelle situazioni cliniche complesse, caratterizzate da un alto carico di malattia, dalla presenza di metastasi cerebrali e da uno scaduto *performance status* correlato alla malattia neoplastica stessa.





Bibliografia

- 1 Michielin O, Atkins MB, Koon HB, et al. [Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment](#). J Immunother Cancer. 2020;8(2):e000948.
- 2 González-Cao M, Arance A, Piulats JM, et al; Spanish Melanoma Group. [Pembrolizumab for advanced melanoma: experience from the Spanish Expanded Access Program](#). Clin Transl Oncol. 2017;19(6):761-8.
- 3 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. [Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma](#). N Engl J Med. 2015;373(1):23-34.
- 4 Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. [Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma \(KEYNOTE-006\): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study](#). Lancet Oncol. 2019;20(9):1239-51.
- 5 Bocquet-Tremoureaux S, Scharbarg E, Nguyen JM, et al. [Efficacy and safety of nivolumab in metastatic melanoma: real-world practice](#). Eur J Dermatol. 2019;29(3):315-21.
- 6 Liu FX, Ou W, Diede SJ, Whitman ED. [Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: a large retrospective observational study](#). Medicine (Baltimore). 2019;98(30):e16542.
- 7 Hamid O, Robert C, Daud A et al. [Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001](#). Ann Oncol. 2019;30(4):582-8.
- 8 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. [Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab](#). JAMA Oncol. 2019;5(10):1411-20.

